

IPR-Fiche de poste Unité INSERM U608 Physiopathologie de l'endothélium

Directeur : Françoise DIGNAT-GEORGE

UFR de Pharmacie et Laboratoire d'Hématologie et Hôpital de la conception

13385 Marseille Cedex 05

Tél. 04 91 83 56 00

Fax 04 91 83 56 02

Master 2 recherche : Master de Pathologie Humaine, option Physiopathologie de l'endothélium

Ecole doctorale : Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé Marseille

Objectifs généraux de la recherche.

Les activités de l'unité Inserm 608 s'articulent autour de l'étude de la physiopathologie endothéliale. L'objectif est de comprendre les mécanismes de lésion et de régénération endothéliale et de transférer ces connaissances vers le patient, pour améliorer le diagnostic des pathologies vasculaires et proposer des stratégies thérapeutiques innovantes basées sur les biothérapies. Notre recherche est basée sur des collaborations avec les acteurs du monde clinique et industriel et une association forte avec un centre d'investigation clinique et une plateforme de thérapie cellulaire.

Localisation : faculté de Pharmacie .

(Une séquence filmée décrivant le laboratoire et ses activités est disponible sur le site de l'INSERM/UMR S 608)

Equipe encadrante : 3 chercheurs statutaires et 18 enseignants chercheurs (pharmaciens, biologistes , cliniciens)

Thèmes de recherche

Thème 1 : Molécules d'adhésion, inflammation, angiogenèse

Notre recherche comporte un aspect moléculaire, avec l'identification d'une nouvelle molécule d'adhésion, CD146. Localisée au niveau des jonctions inter-endothéliales, cette molécule contrôle la cohésion endothéliale, la perméabilité, la transmigration des leucocytes et des cellules tumorales. Le rôle de CD146 est abordé *in vitro*, à partir de cultures de cellules endothéliales et *in vivo* à travers l'analyse du phénotype de souris génétiquement modifiées CD146^{-/-} obtenues au laboratoire. Nous disposons de plusieurs modèles d'étude *in vivo* (pathologies inflammatoire, cancéreuse, néovascularisation post-ischémique, suivi en temps-réel de cellules injectées chez l'animal). L'existence d'une forme soluble circulante de CD146 (sCD146), détectable dans le plasma humain, a permis d'identifier cette molécule comme un nouveau biomarqueur utilisable en clinique, pour explorer les pathologies impliquant une dérégulation de l'endothélium

Thème 2 : activation de l'endothélium et microparticules

Nous avons montré que l'endothélium est un tissu d'une grande plasticité, capable, en réponse à un stress, d'émettre des microparticules qui résultent des phénomènes d'activation et d'apoptose. Ces microparticules sont de véritables vecteurs biologiques, participant à la dissémination et au transfert intercellulaire des propriétés pro-coagulantes et pro-inflammatoires de l'endothélium. Nous nous intéressons aux mécanismes de formation des microparticules, à leur rôle dans le transfert d'information génétique. Ces marqueurs cellulaires originaux nous ont permis de développer des méthodes d'exploration non invasives du vaisseau, utiles pour identifier des patients à risque vasculaire ou suivre l'efficacité de thérapeutiques ciblant le vaisseau.

Thème 3 : progéniteurs endothéliaux et thérapie cellulaire . Nous avons mise en place un axe thérapeutique innovant basé sur le développement de stratégies de biothérapie utilisables en médecine régénérative . Ces stratégies reposent sur l'utilisation de cellules .souches endothéliales, qui sont des cellules à potentiel de prolifération élevé qui participent à la régénération de l'endothélium. Dans ce cadre, nos objectifs sont d'une part de comprendre les mécanismes de régénération des vaisseaux et d' autre part ,de développer des procédés d'expansion cellulaire applicables dans des essais de thérapie cellulaire des pathologies vasculaires . Cette re-

cherche repose sur des modèles *in vitro* (matrigels tridimensionnels, sphéroïdes) et *in vivo* d'angiogenèse (vascularisation de la rétine, néovascularisation post-ischémique, suivi en temps-réel de cellules injectées chez l'animal) et des essais thérapeutiques menés en clinique humaine

Thème 4 Pathologie rénale et dysfonction endothéliale. L'insuffisance rénale est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, la principale cause de décès des patients insuffisants rénaux chroniques étant d'étiologie cardiovasculaire. Notre but est d'identifier les médiateurs et les mécanismes de l'IRC conduisant à la dysfonction endothéliale et de proposer ainsi de nouvelles approches thérapeutiques pour prévenir les complications cardio-vasculaires associées à cette maladie.. Les réponses à cette question clinique résultent d' approches multidisciplinaires impliquant des cliniciens focalisés sur l'insuffisance rénale chronique et la transplantation rénale) et des chercheurs utilisant des approches complémentaires allant de la biologie moléculaire à la recherche clinique en passant par la biologie cellulaire et l'utilisation de modèles animaux.

Sujets de recherche proposés

Thème 1 : Rôle *in vivo* de CD146 dans l'inflammation

Thème 2 : Rôle des microparticules dans la migration des cellules normales et tumorales.

Thème 3 : Développement de procédés d'expansion innovants utilisant les cellules souches endothéliales dans la thérapie cellulaire des pathologie ischémiques

Thème 4 : Etude du rôle d'un facteur de transcription, AHR dans l'endothéliotoxicité des indoles au cours de l'insuffisance rénale chronique par une approche transcriptomique

Principales publications

- 1- Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, Basire L, ..., Angles-Cano E, Dignat-George F. (2007) Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles : a mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells *in vitro*. **Blood** 110, 2432-9.
- 2- Robert S, Poncelet P, Lacroix R, Arnaud L, , Sampol J, Dignat-George F. (2009) Standardization of platelet-derived microparticle counting using calibrated beads and a Cytomics FC500 routine flow cytometer : a first step towards multicenter studies ? **J Thromb Haemost** 7, 190-7.
- 3- Simoncini S, Njock M.S, Robert S., Harle J.R, Nguyen C, Dignat-George F. Anfosso F. (2009) TRAIL/Apo2L mediates the release of procoagulant endothelial microparticles induced by thrombin *in vitro*: a potential mechanism linking inflammation and coagulation. **Circ Res** 104, 943-51.
- 4- Jourde-Chiche N, Dou L, Sabatier F, Calaf R, Cerini C, Robert S, Camoin-Jau L, , Dignat-George F. Brunet P. (2009) Levels of circulating endothelial progenitor cells are related to uremic toxins and vascular injury in hemodialysis patients. **J Thromb Haemost** 7, 1576-84.
- 5- Al-Massarani G, Vacher-Coponat H, Paul P, Arnaud L, Loundou A, Robert S, Moal V, Berland Y, Dignat-George F. Camoin-Jau L. (2009) Kidney transplantation decreases the level and procoagulant activity of circulating microparticles. **Am J Transplant** 9, 550-7.
- 6- Thomas G.M, Panicot-Dubois L, Lacroix R, Dignat-George F. Lombardo D, Dubois C, (2009) Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation *in vivo*. **J Exp Med** 206, 1913-27.
- 7- Harhour K, Kebir A, Guillet B, Foucault-Bertaud A, Bardin N, Dignat-George F. and M Blot-Chabaud. Soluble CD146 displays angiogenic properties and promotes therapeutic angiogenesis in experimental hind limb ischemia. **Blood**, 6, 2010, 115, 3843-51.
- 8- Kebir A, Harhour K, Guillet B, Lamy E, Kaspi E, ... Pisano P., Bardin N, Dignat-George F. and Blot-Chabaud M. CD146 short isoform increases the pro-angiogenic potential of endothelial progenitor cells *in vitro* and *in vivo*. **Circ Res**, 2010, 107, 66-75
- 9- Lacroix R, Robert S, Poncelet P, Kasthuri R.S., Key N.S, Dignat-George F. (2010). Standardization of platelet-derived microparticle enumeration by flow cytometry using calibrated beads : results of ISTH SSC Collaborative workshop. **J Thromb Haemost**, 8:2571-4.
- 10- Bonello L, Harhour K, Sabatier F, Camoin-Jau L, ... Paganelli F, Dignat-George F. (2010) Level of adenosine diphosphate receptor P2Y12 blockade during percutaneous coronary intervention predicts the extent of endothelial injury, assessed by circulating endothelial cell measurement. **J Am Coll Cardiol** 56:1024-31.
- 11- Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Vassallo PF, Sabatier F, Guillet B, .. B, Simeoni U, Dignat-George F. Anfosso F. (2011) Switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight pre-term infants. **Blood**. 11, 1699-709.
- 12- Dignat-George F., Boulanger C. The many faces of endothelial microparticles. (2011) **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 31:27-33.
- 13- Berda-Haddad Y, Robert S, Salers P, Zekraoui L, Farnarier C, Dinarello C, Dignat-George F. Kaplanski G. The sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1. **PNAS**. 2011. In press.